

Peran Prokalsitonin dalam Bidang Pulmonologi

Hendra Koncoro¹, Ida B Suta²

¹Departemen Ilmu Penyakit Dalam FK Udayana/RSUP Sanglah Denpasar

²Divisi Pulmonologi dan Ilmu Kedokteran Respirasi, Departemen Ilmu Penyakit Dalam FK Udayana/RSUP Sanglah Denpasar

Korespondensi: Dr. Hendra Koncoro

Kontak: +628128194512

Email: hendra_koncoro@yahoo.com

biomarker

lain, serta aplikasi PCT dalam kasus pulmonologi.

PENDAHULUAN

Penyakit infeksi paru hingga saat ini masih merupakan penyakit yang paling sering dijumpai pada manusia dan penyebab kematian terbanyak setelah penyakit jantung koroner.¹ Sekitar 75% penggunaan antibiotik ditujukan untuk infeksi paru yang disebabkan oleh bakteri. Akan tetapi, sebagian besar kasus infeksi ternyata disebabkan oleh virus. Penggunaan antibiotik yang tidak tepat ini merupakan penyebab utama munculnya resistensi antibiotik. Semakin maraknya kasus pemakaian antibiotik yang tidak tepat merupakan masalah yang belum teratasi hingga kini.²

Diferensiasi penyebab infeksi paru menjadi sangat

penting guna membatasi penggunaan antibiotik yang tidak bertanggung jawab. Beberapa tes laboratorium dapat mengetahui adanya infeksi seperti hitung leukosit, laju endap darah, *C-reactive protein* (CRP), *tumor necrosis factor*, dan interleukin 1 (IL-1) dan IL-6. Namun, berbagai tes tersebut bersifat tidak spesifik sehingga etiologi infeksi paru sulit sekali ditentukan dalam waktu cepat. Diagnosis pasti harus menunggu hasil kultur darah selama beberapa hari. Oleh sebab itu, dibutuhkan suatu penanda spesifik yang

mampu mendeteksi infeksi bakteri dengan cepat.^{3,4}

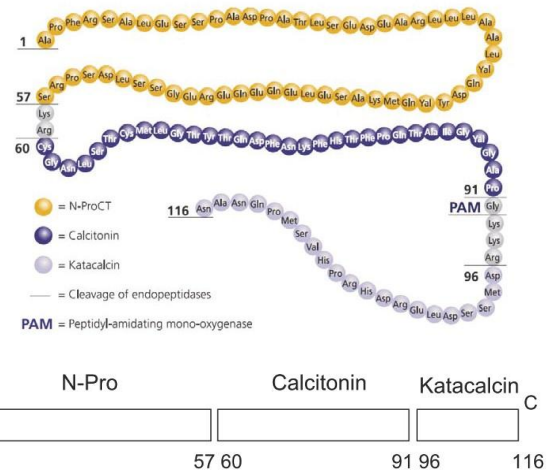
Prokalsitonin (PCT) merupakan suatu biomarker yang lebih spesifik terhadap infeksi bakteri dan dapat dideteksi lebih awal dibandingkan gejala atau tanda infeksi lain, seperti demam, perubahan hitung leukosit, atau kultur darah. Biomarker ini terdiri dari 116 asam amino yang meningkat produksinya pada infeksi bakteri

dan beberapa jenis keganasan.^{5,6} Tulisan ini memberikan

gambaran mengenai produksi dan biologi PCT, faktor mempengaruhi kadar PCT, hubungan PCT dengan derajat

keparahan infeksi, perbandingan PCT dengan

134



PERAN PROKALSITONIN

Sumber Produksi dan Biologi PCT

Prokalsitonin pertama kali ditemukan pada tahun 1975 setelah prohormon ini diisolasi dari ayam.⁷ Potensi klinis hormon ini belum diketahui hingga tahun 1993. Assicot dkk. menemukan bahwa kadar PCT meningkat pada anak yang menderita infeksi bakteri sistemik berat.⁵ Hormon PCT terdiri dari 116 asam amino dengan berat molekul ± 13 kDa. Protein ini dikode oleh gen CALC-1 yang terletak pada kromosom 11 dan diproduksi sel C kelenjar tiroid sebagai prohormon kalsitonin.^{8,9,10} Molekul ini dapat dibagi menjadi 3 bagian, yakni bagian amino terminal PCT, kalsitonin imatur, dan *calcitonin carboxyl-terminus peptide-1* (CCP-1 atau katakalsin).⁸

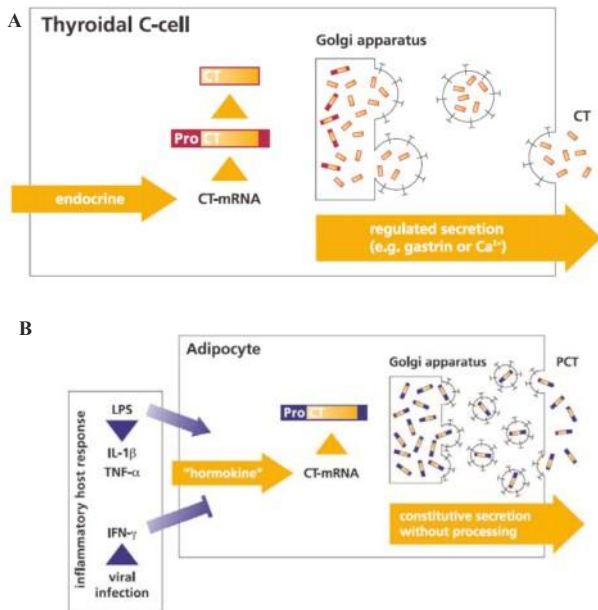
A

B

Gambar 1. Struktur Prokalsitonin. Berdasarkan Urutan Asam Amino; B. Secara Skematis

(Sumber: Morgenthaler NG, Struck J, Fischer-Schulz C, Seidel-Mueller E, Beier W, Bergmann A. Detecton of procalcitonin in healthy controls and patents with local infection by a sensitive ILMA. *Clin Lab.* 2002; 48: 263-70)

Respon tubuh terhadap infeksi bakteri akan memicu pelepasan berbagai sitokin proinflamasi (IL1-β dan TNF-α) oleh lipopolisakardia (LPS). Sitokin itu kemudian meningkatkan produksi PCT. Berbeda dengan bakteri, virus akan memicu sekresi IFN-γ yang akan memberikan umpan balik negatif terhadap produksi PCT. Pada keadaan bebas infeksi, transkripsi gen CALC-1 pada jaringan non-neuroendokrin akan mengalami supresi, kecuali pada sel C tiroid. Hormon PCT yang dihasilkan akan mengalami proses pemotongan hingga menjadi kalsitonin. Kalsitonin yang terbentuk akan disimpan di dalam granula sekretorik dan disekresi untuk meregulasi konsentrasi kalsium.^{5,11,12}



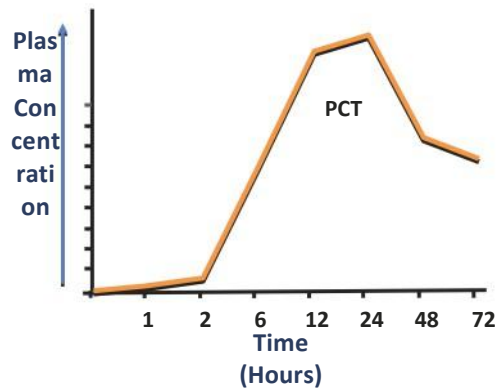
Gambar 2. Biosintesis Prokalsitonin. A. Pada Keadaan Sehat; B. Pada Keadaan Infeksi

(Sumber: Linscheid P, Seboek D, Nylen ES, dkk. *In vitro and in vivo calcitonin I gene expression in parenchymal cells: a novel product of human adipose tissue. Endocrinology. 2003; 144: 5578-84*)

Waktu Peningkatan PCT dan Faktor yang Mempengaruhi

Prokalsitonin mulai meningkat 3-4 jam setelah stimulus endotoksin bakteri. Kenaikan ini jauh lebih cepat dibandingkan CRP atau laju endap darah. Kadar PCT akan terus meningkat hingga ratusan nanogram per mL pada sepsis berat dan syok septik hingga mencapai *plateau* pada 6-12 jam. Nilai itu akan menetap dalam 48 jam, kemudian turun ke nilai normal dalam 2 hari jika terapi antibiotik berhasil. Jika kadar PCT terus meningkat, dapat disimpulkan sebagai kegagalan terapi. Waktu paruh PCT sekitar 20-24 jam dan tidak berkorelasi dengan bersihan kreatinin, usia, atau jenis kelamin.^{13,14}

Peningkatan kadar PCT tidak selalu berkaitan dengan infeksi sistemik. Beberapa keadaan tertentu dapat mempengaruhi kadar PCT, antara lain paskatrauma mayor, intervensi bedah mayor, luka bakar, terapi memakai antibodi OKT3, karsinoma paru sel kecil, karsinoma sel C medular tiroid, neonatus saat 2 hari pertama kehidupan, syok kardiogenik berat atau berkepanjangan, kelainan perfusi organ yang berat, dan obat-obatan yang menstimulasi pelepasan sitokin proinflamasi. Rendahnya kadar PCT juga tidak selalu berarti tidak ada infeksi bakteri. Hasil *false negative* tersebut dapat disebabkan oleh tahap awal infeksi, infeksi lokal, endokarditis bakterial subakut, atau infeksi oleh bakteri atipikal (terutama kuman intraseluler).¹⁵



Gambar 3. Kinetik Prokalsitonin

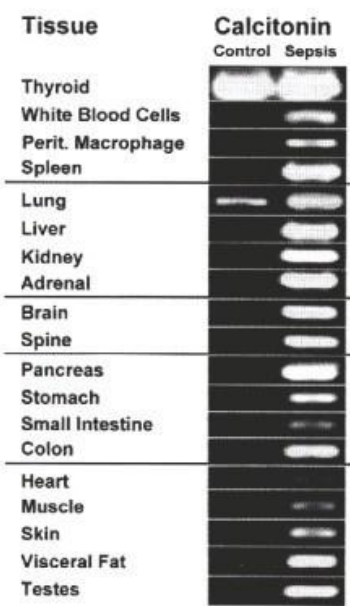
(Sumber: Meisner M, Schimdt J, Hutner H, Tschaiakowsky K. *The natural elimination rate of procalcitonin in patients with normal and impaired renal function. Intensive Care Med. 2000; 26(Suppl 2): S212-6*)

Hubungan PCT dengan Derajat Berat Infeksi

Pada berbagai studi, PCT menunjukkan sensitivitas dan spesifisitas yang tinggi untuk diferensiasi sepsis dengan *systemic inflammatory response syndrome* (SIRS).^{16,17,18} Harbarth dkk. menunjukkan bahwa dengan nilai *cut-off* 1,1 ng/mL, PCT memperlihatkan sensitivitas 97% dan spesifisitas 78% dalam membedakan SIRS dengan kondisi terkait dengan sepsis lain.¹⁶

Biomarker PCT dapat membantu diagnosis dan penilaian tingkat keparahan infeksi pada pasien dengan kecurigaan sepsis, sepsis berat, dan syok septik. Meisner dkk. menunjukkan bahwa terhadap hubungan signifikan antara PCT dengan skor *sepsis-related organ failure assessment* (SOFA). Skor SOFA merupakan nilai beratnya disfungsi organ pada pasien dengan *multiple organ dysfunction syndrome* (MODS).¹⁷ Kruger dkk. menelaah fungsi PCT yang lebih spesifik sebagai prediktor derajat beratnya pneumonia

komunitas. Kadar PCT tinggi lebih banyak dijumpai pada pasien yang meninggal selama *follow-up*.¹⁸

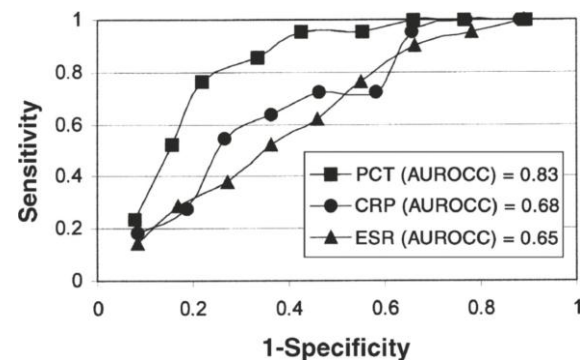


Gambar 4. Peningkatan Prokalsitonin di Berbagai Jaringan Pada Kondisi Sepsis

(Sumber: Muller B, White JC, Nylen ES, Snider RH, Becker KL, Habener JF. Ubiquitous expression of the calcitonin-I gene in multiple tissues in response to sepsis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86: 396-404)

Perbandingan PCT dengan Biomarker Lain

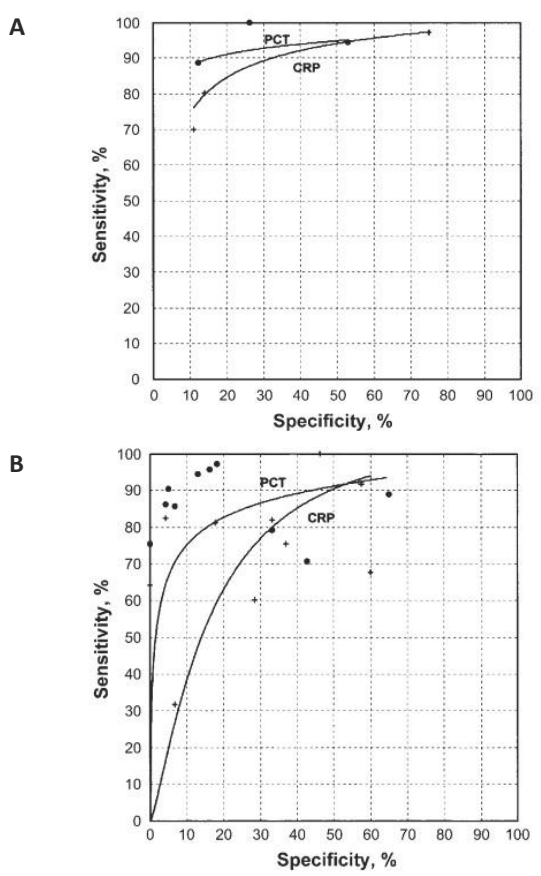
Beberapa penelitian menunjukkan bahwa akurasi diagnostik PCT pada infeksi bakteri berat lebih superior dibandingkan penanda lain.^{19,20,21} Pada penelitian yang dilakukan di Perancis terhadap pasien yang mengalami infeksi nosokomial, kadar *cut-off* PCT terbaik untuk menentukan suatu infeksi bakteri adalah 0,4 ng/mL. Akurasi PCT juga ditemukan lebih baik dibandingkan LED atau CRP dalam menilai kondisi bakteremia yang ditegakkan dengan kultur darah.²⁰



Gambar 5. Area Under The Receiver Operating Curves (AUROC) dari Kadar PCT Serum, CRP, dan LED untuk Diagnosis Bakteremia

(Sumber: Chirouze C, Schuhmacher H, Rabaud C, Gil H, Khayat N, Estavoyer JM, dkk. Low serum procalcitonin level accurately predicts the absence of bacteremia in adult patients with acute fever. *Clin Infect Dis.* 2002; 35: 156-61)

Dalam suatu meta analisis yang membandingkan PCT dengan CRP, terlihat bahwa akurasi PCT lebih tinggi dibanding CRP. Kadar PCT lebih sensitif (88% vs 75%) dan spesifik (81% vs 67%) dibandingkan CRP dalam membedakan infeksi bakteri dengan inflamasi noninfeksi. Sensitivitas PCT dalam membedakan infeksi bakterial dengan viral juga lebih tinggi (92% vs 86%) dengan spesifisitas yang hampir setara (73% vs 70%) dibandingkan dengan CRP.²¹



Gambar 6. Kurva ROC yang Membandingkan PCT dengan CRP
A. Antara Infeksi Bakteri dengan Noninfeksi; B. Antara Infeksi Bakteri dengan Viral

(Sumber: Simon L, Gauvin F, Amre DK, Saint-Louis P, Lacroix J. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2004; 39: 206-17)

Peran PCT dalam Proses Diagnosis

Kultur darah dan kultur sputum masih merupakan standar baku dalam penegakan diagnosis infeksi paru. Namun, waktu yang lama dan kontaminasi flora normal pada proses pengambilan sampel dapat mengganggu proses diagnostik. Oleh sebab itu, PCT dapat mengambil peran dalam membedakan infeksi bakteri dengan penyebab infeksi lain dalam waktu yang relatif lebih singkat.^{22,23,24}

Berbagai penelitian telah menunjukkan efektivitas PCT di bidang diagnosis infeksi paru. Muller dkk. menggunakan PCT dalam mendiagnosis 925 pasien dengan pneumonia komunitas. Pada studi kohort ini, kadar PCT 7,9% pasien yang mengalami bakteremia dengan patogen *Streptococcus pneumoniae* lebih tinggi dibandingkan dengan pasien tanpa bakteri patogen. Biomarker PCT juga terbukti efektif membedakan pneumonia oleh virus dengan superinfeksi bakteri pada pasien yang mendapat perawatan kritis. Meta analisis oleh Pfister dkk. menyebutkan bahwa kadar PCT ditemukan lebih tinggi pada pasien yang mengalami pneumonia bakterial (monoinfeksi atau koinfeksi dengan H1N1) dibandingkan monoinfeksi H1N1 saja. Penelitian ini menunjukkan bahwa, sensitivitas dapat mencapai 80,5% dan nilai prediktif negatif 73,2% dengan *cut-off* 0,5 µg/L. Berbagai hasil penelitian menyatakan bahwa patogen atipikal seperti mikoplasma tidak meningkatkan kadar PCT. Namun, Haeuptle dkk. (2009) menunjukkan bahwa kadar PCT ternyata terukur tinggi pada pneumonia yang disebabkan oleh *Legionella*.^{4,25,26}

Penelitian El-Shimy dkk. memperlihatkan bahwa kadar PCT cairan pleura pada efusi parapneumonia ($1,760 \pm 0,312$ ng/ml) terukur lebih tinggi secara signifikan dibandingkan dengan efusi pleura transudatif ($0,169 \pm 0,074$ ng/mL), tuberkulosis ($0,204 \pm 0,033$ ng/mL), dan maligna ($0,636 \pm 0,167$ ng/mL). Korelasi positif yang signifikan pun ditemukan antara kadar PCT serum dengan cairan pleura pada keempat kelompok studi tersebut ($r = 0,905$, $p < 0,001$).²⁷

Biomarker PCT ternyata juga ditemukan mampu membedakan pneumonia dengan gagal jantung pada pasien yang datang dengan keluhan sesak nafas. *Biomarkers in Acute Heart Failure (BACH) trial* mendapatkan bahwa model diagnostik dengan menggunakan PCT saja lebih akurat dengan AUC 72.3%. Bila PCT dikombinasikan dengan temuan klinis, akurasi meningkat hingga >86%.²⁸

Selain pada kasus infeksi paru, PCT juga dapat digunakan sebagai penanda tumor pada karsinoma sel paru kecil. Riset Patout dkk. Mendapatkan kadar PCT tinggi pada kanker paru sel kecil dibandingkan tumor paru jenis lainnya. Sensitivitas dan spesifisitas PCT dikatakan sama dengan *Neuron specific enolase* (NSE) dalam mendiagnosis tumor paru yang bermetastasis ke hati.²⁹ Data di atas menunjukkan bahwa PCT dapat digunakan sebagai pemeriksaan penunjang yang baik

di bidang pulmonologi. Nilai *cut-off* optimal berbeda-beda sesuai dengan kondisi tampilan dan situasi klinis, misalnya layanan primer atau ICU, serta karakteristik patogen.

Kegunaan PCT dalam Menentukan Prognosis

Penilaian beratnya derajat penyakit dapat membantu mengetahui kemungkinan perjalanan penyakit. Penilaian prognostik ini akan membantu pertimbangan perlunya perawatan di rumah sakit atau ICU, evaluasi diagnostik, serta perencanaan lama rawat. Selama ini, prognosis ditentukan berdasarkan prediksi risiko mortalitas menggunakan alat skoring tervalidasi, misalnya *pneumonia severity index* atau skor CRB-65 (*confusion, respiratory rate, blood pressure*). Skor risiko klinis memiliki keterbatasan karena hanya berlaku pada populasi khusus. Oleh karena itu, dibutuhkan metode yang lebih objektif dan lebih cepat, serta dapat digunakan untuk menilai respon klinis setelah terapi.^{23,24,30}

Berbagai penelitian menunjukkan potensi PCT dalam prognosis pasien dengan infeksi paru. Kadar PCT terukur tinggi pada pasien dengan risiko mortalitas tinggi. Di suatu penelitian kohort prospektif multisenter, berhasil dipakai nilai PCT $< 0,1$ µg/L untuk mengeksklusi mortalitas. Penelitian di Swiss menunjukkan bahwa kadar PCT yang menurun pada pemeriksaan serial memiliki korelasi baik dengan perbaikan klinis pasien. Studi *Procalcitonin-Guided Antibiotic Therapy and Hospitalisation in Patients with Lower Respiratory Tract Infections* (ProHOSP) ini memperlihatkan bahwa PCT terbukti dapat menjadi prediktor signifikan terhadap komplikasi terkait pneumonia komunitas dan mampu meningkatkan akurasi sistem skoring mortalitas, seperti PSI dan CURB-65. Penelitian lain oleh Tokman dkk. menunjukkan bahwa PCT bisa memprediksi mortalitas pada pasien HIV yang menderita infeksi saluran nafas bagian bawah dengan *cut-off* 0,5 ng/mL. Tokman dkk. juga menemukan bahwa PCT yang diintegrasikan dengan tanda-tanda klinis, seperti takipnea dan hipoksemia dapat menjadi model prognostik untuk mengidentifikasi pasien dengan risiko kematian tinggi di rumah sakit.^{31,32,33}

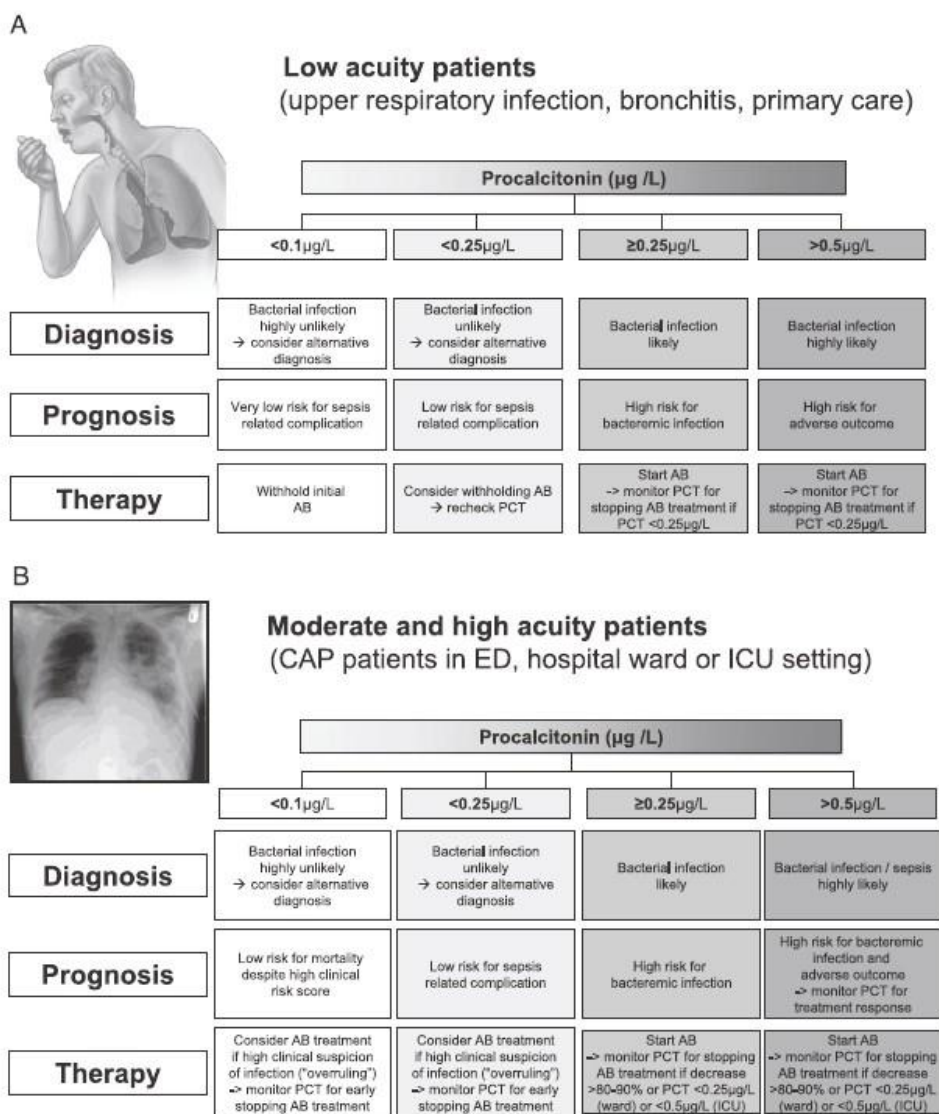
Berdasarkan studi-studi di atas, kegunaan prognostik PCT pada pasien dengan infeksi paru dapat disimpulkan sebagai berikut: (1) pada pasien dengan risiko rendah infeksi paru, kadar PCT $< 0,25$ µg/L menandakan risiko rendah infeksi bakteri dan

mortalitas yang rendah; (2) pada pasien dengan risiko rendah infeksi paru, kadar PCT >0,25 µg/L menandakan risiko lebih tinggi terjadinya infeksi bakteri dengan mortalitas yang lebih tinggi; (3) pada pasien dengan risiko tinggi infeksi paru, deteksi memakai kadar *cut-off* PCT <0,1 µg/L secara efektif dapat menurunkan mortalitas dan menandakan perlunya dicari patogen nonbakterial, (4) pemantauan kinetik PCT berkala lebih dibutuhkan dibandingkan pemeriksaan awal pada pasien dengan risiko menengah dan tinggi. Kadar PCT yang menetap selama masa *follow-up* mengidentifikasi pasien yang tidak berespon terhadap terapi. *Follow-up* mortalitas berbasis PCT akan membantu manajemen klinis pasien.²⁴

Peran PCT dalam Pemberian Terapi Antibiotik

Pemberian antibiotik berpedoman PCT pada infeksi paru telah didokumentasi dalam berbagai uji klinis. Peresepan antibiotik dapat dikurangi hingga 40-50% pada pasien infeksi paru yang berobat ke UGD dan 70-80% pada pasien poliklinik tanpa mempengaruhi respon klinis dan laboratorium dibandingkan kelompok yang mendapat terapi antibiotik standar sesuai pedoman klinis.² Dengan pemeriksaan PCT, jumlah dan lama penggunaan antibiotik pada infeksi paru nonbakteri dapat ditekan tanpa meningkatkan morbiditas dan mortalitas pasien.²²

Dikondisi layanan primer, PCT digunakan terutama untuk membantu keputusan untuk



Gambar 7. Penggunaan PCT. A, Pada pasien risiko rendah. B, Pada pasien risiko menengah dan tinggi. AB = antibiotik; CAP = community acquired pneumonia; PCT = prokalsitonin

(Sumber: Schuetz P, Amin DN, Greenwald JL. Role of procalcitonin in managing adult patients with respiratory tract infections. *Chest*. 2012;141:1063-73)

meresepkan atau menunda terapi antibiotik. Sedangkan pada infeksi paru berat, PCT tidak membantu dalam keputusan inisiasi terapi, namun mendukung pertimbangan waktu penghentian terapi.³² Algoritma berbasis PCT mampu menurunkan laju peresepan antibiotik sebesar 40-75% pada pasien layanan primer dengan infeksi saluran nafas bagian atas dan bawah, 60-75% pada pasien bronkitis akut, dan 30-45% pada pasien PPOK eksaserbasi akut. Dilihat dari aspek biaya, terapi antibiotik pada pasien rawat jalan yang dituntun oleh PCT juga terbukti efektif dalam pembiayaan kesehatan. Analisis ekonomi yang dilakukan oleh Michaelidis dkk. menyebutkan bahwa PCT dapat menghemat biaya hingga \$149 tiap peresepan antibiotik.^{34,35,36}

Implementasi PCT dalam Manajemen Infeksi Paru

Berdasarkan rekomendasi berbagai penelitian yang ada, PCT hendaknya dapat diintegrasikan dalam manajemen penyakit paru. Saat ini, sejumlah protokol menggunakan pemeriksaan PCT dapat direkomendasikan untuk membantu manajemen infeksi paru. Secara ringkas, penggunaan PCT dalam bidang diagnostik, prognostik, dan aspek terapi dapat dilihat pada Gambar 7.²⁴

KESIMPULAN

Penyakit infeksi paru saat ini masih merupakan kendala yang dihadapi oleh para klinisi yang bergerak di bidang kedokteran respirasi. Tantangan yang dihadapi saat ini terkait dengan tingkat morbiditas dan mortalitas yang tinggi. Aspek diagnostik perlu mendapat perhatian penting karena kecepatan penentuan sikap sangat terkait dengan keselamatan pasien. Berbagai modalitas telah dikerahkan untuk mempercepat penegakan diagnosis infeksi paru, namun tingkat sensitivitas dan spesifisitas beberapa pemeriksaan penunjang yang ada tidak sesuai dengan harapan. Kultur yang merupakan standar baku pemeriksaan membutuhkan waktu lama. Oleh karena itu, PCT direkomendasikan sebagai pemeriksaan penunjang yang sensitif dan spesifik dalam membantu diagnosis.

Berdasarkan berbagai kajian literatur, PCT merupakan pemeriksaan yang cepat dan mudah dalam mendukung penegakan diagnosis, keputusan terapi, dan penentuan prognosis infeksi. Peningkatan kadar PCT berkorelasi dengan beratnya derajat infeksi bakteri dan perjalanan klinis. Pada masa mendatang,

penggunaan modalitas ini diharapkan semakin banyak dikenal di kalangan klinisi, terutama pada bidang kedokteran respirasi.

DAFTAR PUSTAKA

1. Murray CJL, Phil D, Lopez AD. Measuring the global burden of disease. *N Engl J Med*. 2013; 369: 448-57.
2. Christ-Crain M, Jaccard-Stolz D, Bingisser R, Gencay MM, Huber PR, Tamm M, dkk. Effect of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections: cluster-randomised, single-blinded intervention trial. *Lancet*. 2004; 363: 600-7.
3. Muller B, Harbarth S, Stolz D, dkk. Diagnostic and prognostic accuracy of clinical and laboratory parameters in community-acquired pneumonia. *BMC Infect Dis*. 2007; 7: 10.
4. Muller F, Christ-Crain M, Bregenzer T, dkk. ProHOSP Study Group. Procalcitonin levels predict bacteremia in patients with community-acquired pneumonia: a prospective cohort trial. *Chest*. 2010; 138: 121-9.
5. Assicot M, Gendrel D, Garsin H, dkk. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet*. 1993; 341: 515-18.
6. Patout M, Brunel V, Salaun S, dkk. Serum procalcitonin as a tumoral marker in small cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2011; 29(Suppl): e17525.
7. Moya F, Nieto A, R-Candela JL. Calcitonin biosynthesis: evidence for a precursor. *Eur J Biochem*. 1975; 55: 407-13.
8. Morgenthaler NG, Struck J, Fischer-Schulz C, Seidel-Mueller E, Beier W, Bergmann A. Detection of procalcitonin (PCT) in healthy controls and patients with local infection by a sensitive ILMA. *Clin Lab*. 2002; 48: 263-70.
9. Balci C, Sungurtekin H, Gurses E, Sunguterkin U, Kaptanoglu B. Usefulness of procalcitonin for diagnosis of sepsis in the intensive care unit. *Crit Care*. 2003; 7: 85-90.
10. Agarwal R, Schwartz DN. Procalcitonin to guide duration of antimicrobial therapy in intensive care units: a systematic review. *Clin Infect Dis*. 2012; 53: 379-87.
11. Linscheid P, Seboek D, Nysten ES, dkk. In vitro and in vivo calcitonin I gene expression in parenchymal cells: a novel product of human adipose tissue. *Endocrinology*. 2003; 144: 5578-84.
12. Muller B, White JC, Nysten ES, Snider RH, Becker KL, Habener JF. Ubiquitous expression of the calcitonin-I gene in multiple tissues in response to sepsis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001; 86: 396-404.
13. Brunkhorst FM, Heinz U, Forycki ZF. Kinetics of procalcitonin in iatrogenic sepsis. *Intens Care Med*. 1998; 24: 888-92.
14. Meisner M, Schimdt J, Huttner H, Tschaikowsky K. The natural elimination rate of procalcitonin in patients with normal and impaired renal function. *Intensive Care Med*. 2000; 26(Suppl 2): S212-6.
15. Meisner M. Procalcitonin - Biochemistry and Clinical Diagnosis. 1st edition. Bremen: UNI-MED; 2010.
16. Harbarth S, Holeckova K, Froidevaux C, Pittet D, Ricou B, Grau GE, dkk. Diagnostic value of procalcitonin, interleukin-6, and interleukin-8 in critically ill patients admitted with suspected sepsis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001; 164: 396-402.
17. Meisner M, Tschaikowsky K, Palmaers T, Schmidt J. Comparison of procalcitonin and C-reactive protein plasma concentrations at different SOFA scores during the course of sepsis and MODS. *Crit Care*. 1999; 3: 45-50.
18. Kruger S, Ewig S, Marre R, Papassotiriou J, Richter K, von Baum H, dkk. Procalcitonin predicts patients at low risk of death from community-acquired pneumonia across all CRB-65 classes. *Eur Respir J*. 2008; 31: 349-55.
19. Melendi GA, Laham FR, Monsalvo C, dkk. Cytokine profiles in the respiratory tract during primary infection with human metapneumovirus, respiratory syncytial virus or influenza virus in infants. *Pediatrics*. 2007; 120: e410-5.
20. Chirouze C, Schuhmacher H, Rabaud C, Gil H, Khayat N, Estavoyer JM, dkk. Low serum procalcitonin level accurately predicts the

- absence of bacteremia in adult patients with acute fever. *Clin Infect Dis.* 2002; 35: 156-61.
21. Simon L, Gauvin F, Amre DK, Saint-Louis P, Lacroix J. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2004; 39: 206-17.
 22. Perhimpunan Dokter Paru Indonesia (PDPI). Pedoman Diagnosis dan Penatalaksanaan Pneumonia di Indonesia. Jakarta: Indonesia; 2003.
 23. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, Bartlett JG, Campbell GD, Dean NC, dkk. Infectious Diseases Society of America/ American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis.* 2007; 44(Suppl 2): S27-72.
 24. Schuetz P, Amin DN, Greenwald JL. Role of procalcitonin in managing adult patients with respiratory tract infections. *Chest.* 2012; 141: 1063-73.
 25. Pfister R, Kochanek M, Leygeber T, Brun-Buisson C, Cuquemelle E, Machado MBP. Procalcitonin for diagnosis of bacterial pneumonia in critically ill patients during 2009 H1N1 influenza pandemic: a retrospective cohort study, systematic review and individual patient data meta-analysis. *Crit Care.* 2014; 18: R44.
 26. Haueptle J, Zaborsky R, Fiumefreddo R, dkk. Prognostic value of procalcitonin in Legionella pneumonia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2009; 281: 55-60.
 27. Maisel A, Neath SX, Landsberg J, Mueller C, Nowak RM, Peacock WF, dkk. Use of procalcitonin for the diagnosis of pneumonia in patients presenting with a chief complain of dyspnea: results from BACH (Biomarkers in Acute Heart Failure) trial. *Eur J Heart Fail.* 2012; 14: 278-86.
 28. El-Shimy WS, Attia GA, Hazzaa SM, Mansour YM, Abd El-Halim WM. Diagnostic value of procalcitonin and C-reactive protein in differentiation between some benign and malignant pleural effusions. *Egypt J Chest Dis Tuberc.* 2014; 63: 923-30.
 29. Patout M, Brunel V, Salaun M, Bota S, Cauliez B, Thiberville L. Serum procalcitonin as a tumoral marker in small cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2011; 29 (Suppl e17525).
 30. Woodhead M, Blasi F, Ewig S, Garau J, Huchon G, Ieven M, dkk. Joint Taskforce of the European Respiratory Society and European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. *Clin Microbiol Infect.* 2011; 17(Suppl 6): 1-24.
 31. Huang DT, Weissfeld LA, Kellum JA, Yearly DM, Kong L, Martino M, dkk. Risk prediction with procalcitonin and clinical rules in community-acquired pneumonia. *Ann Emerg Med.* 2008; 52: 48-58.
 32. Schuetz P, Suter-Widmer I, Chaudri A, Christ-Crain M, Zimmerli W, Mueller B. Prognostic value of procalcitonin in communityacquired pneumonia. *Eur Respir J.* 2011; 37: 384-92.
 33. Tokman S, Barnett CF, Jarlsberg LG, Taub PR, den Boon S, Davis JL, dkk. International HIV-Associated Opportunistic Pneumonias (IHOP) Study Group. Procalcitonin predicts mortality in HIV-

infected Ugandan adults with lower respiratory tract infections.

Respirology. 2014; 19: 382-8.

34. Briel M, Schuetz P, Mueller B, et al. Procalcitonin-guided antibiotic use vs a standard approach for acute respiratory tract infections in primary care. *Arch Intern Med.* 2008; 168(18): 2000-7.
35. Burkhardt O, Ewig S, Haagen U, et al. Procalcitonin guidance and reduction of antibiotic use in acute respiratory tract infection. *Eur Respir J.* 2010; 36(3): 601-7.
36. Michaelidis CI, Zimmerman RK, Nowalk MP, Fine MJ, Smith KJ. Cost-effectiveness of procalcitonin-guided antibiotic therapy for outpatient management of acute respiratory tract infections in adults. *J Gen Intern Med.* 2014; 29: 579-86.